

NOTA TÉCNICA Nº 1040/2025- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5000328-19.2025.4.03.6119
- 1.3. Data da Solicitação: 21/02/2025
- 1.4. Data da Resposta: 10/03/2025

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 05/02/1999 – 26 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Doença de Castleman – CID D47

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

Manifestação acerca do preenchimento dos requisitos estipulados no item 2 das teses fixadas no Tema nº 06 do E. STF. Quais sejam:

- (a) Negativa do fornecimento do medicamento na via administrativa;**
- (b) Impossibilidade de substituição por outro medicamento constante nas listas do SUS e dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas;**
- (c) comprovação, à luz da medicina baseada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do fármaco, necessariamente respaldadas por evidências científicas de alto nível, ou seja, unicamente ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática ou meta-análise;**
- (d) imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado;**

- a. Se o medicamento requerido é o normalmente utilizado para o tratamento da doença que acomete o autor;
vide item 5,1.
- b. Se o medicamento está incorporado no SUS, ou se houve proposta de incorporação ou de não incorporação;
Não esta incorporado no SUS e até o momento não existe proposta de incorporação.
- c. Se o medicamento pode ser substituído por outro(s) com eficiência similar;
Há necessidade de informações complementares para avaliação adequada.
- d. Se o medicamento é considerado experimental;
Vide item 5.1.
- e. Se o medicamento possui registro na ANVISA e desde quando;

Sim possui registro.

f. Caso o medicamento não possua registro na ANVISA, se há pedido de registro em andamento ou, ainda, se está registrado em grandes agências internacionais,

g. Se há contraindicações relativas ao uso do medicamento;

Necessidade de informações complementares para avaliação adequada desta nota.

h. Se há recomendação técnica de aplicação do medicamento ao caso narrado nos autos.

Não há.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS	Existe Genérico ou Similar?
Siltuximab 100mg	SILTUXIMABE	1712600070011	Não	Não há	Não

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	Preço Máximo de venda ao Governo	Dose diária	Custo Anual
Siltuximab	SYLVANT	RECORDATI RARE DISEASES COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA - ME	100 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS	R\$ 2.558,26	500 mg cada 3 semanas	R\$ 217.452,10
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				R\$ 217.452,10		
MÉDICO PRESCRITOR				SAÚDE PÚBLICA		

RÉU: SAÚDE PÚBLICA

4.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência 02/2025

4.3. Recomendações da CONITEC: Não avaliado

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Siltuximabe é um anticorpo monoclonal quimérico humano-murino que se liga à interleucina-6 (IL-6) e é aprovado pela FDA para o tratamento da doença de Castleman multicêntrica (MCD) em pacientes que são negativos para HIV e HHV-8. A aprovação foi baseada em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que demonstrou que 34% dos pacientes tratados com siltuximabe alcançaram uma resposta tumoral e sintomática durável, em comparação com 0% no grupo placebo ($p=0,0012$).

O estudo também mostrou que o siltuximabe foi bem tolerado, com eventos adversos graves ocorrendo em uma proporção semelhante entre os grupos de tratamento e placebo, apesar de uma duração de tratamento mais longa com siltuximabe. Além disso, o tratamento com siltuximabe resultou em uma supressão sustentada dos níveis de proteína C-reativa (PCR) e melhora da anemia, em parte, pela inibição da via da hepcidina.

No entanto, a eficácia do siltuximabe não é universal, e biomarcadores como o CXCL13 foram identificados como preditores de resposta ao tratamento, com uma redução precoce nos níveis de CXCL13 indicando uma resposta positiva ao siltuximabe. Além disso, análises secundárias de dados de ensaios clínicos sugerem que parâmetros laboratoriais basais, como fibrinogênio, IgG, hemoglobina e PCR, podem ajudar a prever a resposta ao tratamento com siltuximabe.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

34% dos pacientes tratados com siltuximabe alcançaram uma resposta tumoral e sintomática durável, em comparação com 0% no grupo placebo ($p=0,0012$).

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada: Para avaliação adequada desta nota é necessário informações complementares que não estão disponíveis no relatório médico fornecido como por exemplo a presença ou ausência da associação com HIV e HHV8. Além disso é recomendável relatório e prescrição por especialista (Hematologia), o paciente atualmente em seguimento com alergologia.

Contudo apesar de ser a única terapia aprovada pela FDA para MCD idiopática, a taxa de resposta ao siltuximabe é inferior a 50%, e há necessidade de mais pesquisas para entender melhor os mecanismos de resistência e explorar novas opções terapêuticas.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

(x) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

() NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

1. FDA Approval: Siltuximab for the Treatment of Patients With Multicentric Castleman Disease. Deisseroth A, Ko CW, Nie L, et al. An Official Journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(5):950-4. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-1678.

2. Sylvant. Label via DailyMed. Food and Drug Administration

Updated date: 2024-08-27 Based on the following primary sources: Siltuximab for Multicentric Castleman's Disease: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. van Rhee F, Wong RS, Munshi N, et al. The Lancet. Oncology. 2014;15(9):966-74. doi:10.1016/S1470-2045(14)70319-5.

3. Siltuximab for Multicentric Castleman's Disease: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. van Rhee F, Wong RS, Munshi N, et al. The Lancet. Oncology. 2014;15(9):966-74. doi:10.1016/S1470-2045(14)70319-5.

4. Analysis of Inflammatory and Anemia-Related Biomarkers in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Siltuximab (Anti-IL6 Monoclonal Antibody) in Patients With Multicentric Castleman Disease. Casper C, Chaturvedi S, Munshi N, et al. Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(19):4294-304. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-0134.

5. CXCL13 Is a Predictive Biomarker in Idiopathic Multicentric Castleman Disease.

Pierson SK, Katz L, Williams R, et al. Nature Communications. 2022;13(1):7236. doi:10.1038/s41467-022-34873-7.

6. Predictors of Response to Anti-IL6 Monoclonal Antibody Therapy (Siltuximab) in Idiopathic Multicentric Castleman Disease: Secondary Analyses of Phase II Clinical Trial Data. Morra DE, Pierson SK, Shilling D, et al. British Journal of Haematology. 2019;184(2):232-241. doi:10.1111/bjh.15588.

7. Efficacy and Safety of Regimens Used for the Treatment of Multicentric Castleman Disease: A Systematic Review. Rehman MEU, Chattaraj A, Neupane K, et al. European Journal of Haematology. 2022;109(4):309-320. doi:10.1111/ejh.13823.

5.6. Outras Informações – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde,

regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.
<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como

medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento

medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP